



# HYPERTENSJON

Med fokus på refraktær hypertensjon og primær hyperaldosteronisme. Beskrivelse av døgnsprofil ved ambulatoriske blodtrykksmålinger hos en gruppe refraktært hypertensive pasienter.

Christian Borgen Lindstad

Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

# Abstract

## Hypertension

**with focus on refractory hypertension and primary hyperaldosteronism. 24 hour profile of ambulatory blood pressure measurements in a group of refractory hypertensive patients.**

Background: Arterial hypertension is a common risk factor causing much morbidity and mortality. An uncommon but significant cause of hypertension is primary hyperaldosteronism. Reduced nocturnal fall in blood pressure (non-dipping) has been associated with increased cardiovascular morbidity. The objectives of this paper was 1: to give an introduction to hypertension with special focus on primary hyperaldosteronism and 2: to characterize the 24 hour blood pressure profile of a group of refractory hypertensive patients with focus on nocturnal dip. Methods: Patients with refractory hypertension underwent ambulatory blood pressure monitoring and were followed up as outpatients. Results: We had valid data from 63 patients of whom most had low plasma levels of renin. Patients were grouped according to their nocturnal fall in systolic blood pressure into dippers ( $>10\%$  fall), non-dippers ( $<10\%$  fall) and inverted dippers. The size of the systolic dip was strongly correlated to the size of the diastolic dip. There were significant differences between the groups for the following parameters: nocturnal systolic blood pressure, diurnal and nocturnal diastolic blood pressure and nocturnal middle arterial pressure. Discussion: Totally 42 (67%) of the patients had a nocturnal dip of less than 10%, which is a high percentage compared to studies of essential hypertensive patients. This finding might indicate that treatment resistance could be a contributing factor in reducing nocturnal dipping. Reduced dipping status has been associated with increased cardiovascular morbidity, but whether medical reversion of the dipping pattern reduces the cardiovascular risk is a question to be answered in future studies.

# Innholdsfortegnelse

Abstract .....	2
Innholdsfortegnelse .....	3
Takk til .....	4
Innledning .....	5
Epidemiologi .....	5
Årsak til høyt blodtrykk .....	6
Refraktær hypertensjon .....	6
Følgetilstander og komplikasjoner .....	7
Karforandringer .....	8
Hjertesykdom .....	8
Nyreskade .....	8
Retinale forandringer .....	9
Perifer arteriesykdom .....	9
Etiologi, fysiologi og patofysiologi .....	9
Vaskulære funksjonelle og strukturelle forandringer i kar .....	9
Volum .....	10
Renin-angiotensin-aldosteronsystemet .....	11
Patogenese ved primær hyperaldosteronisme .....	12
Diagnostiske metoder .....	13
Kontorblodtrykk .....	13
Ambulatoriske blodtrykksmålinger .....	13
Screening .....	15
Konfirmasjonstesting .....	15
Subtypebestemmelse .....	15
Behandling av hypertensjon .....	16
Ikke-medikamentell behandling .....	16
Medikamentell behandling ved hypertensjon .....	16
Målsetting for oppgaven .....	17
Hypotese: .....	17
Målsettinger: .....	17
Metoder .....	18
Pasienter .....	18
Ambulatoriske blodtrykksmålinger .....	20
Dippemønster .....	20
Statistikk .....	20
Resultater .....	20
Diskusjon .....	25
Kilder .....	26

## **Takk til**

Tusen takk til min veileder professor dr. med Ingrid Os ved Nyremedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus for å ha gitt meg muligheten til å jobbe med dette spennende temaet og for mange timers utmerket veiledning og tålmodighet.

Stor takk også til professor emeritus Ivar Eide, indremedisinsk avd, UUS, for tilgang på hans materiale på pasienter med refraktær hypertensjon.

Takk til bibliotekarene ved Bibliotek for medisin og helsefag, Universitetsbiblioteket i Oslo for god innføring i systematisk innhenting av artikler og informasjon.

Takk også til mine foreldre Elin og Lars for uvurderlig hjelp med praktiske problemer som oppstod under utførelsen av oppgaven.

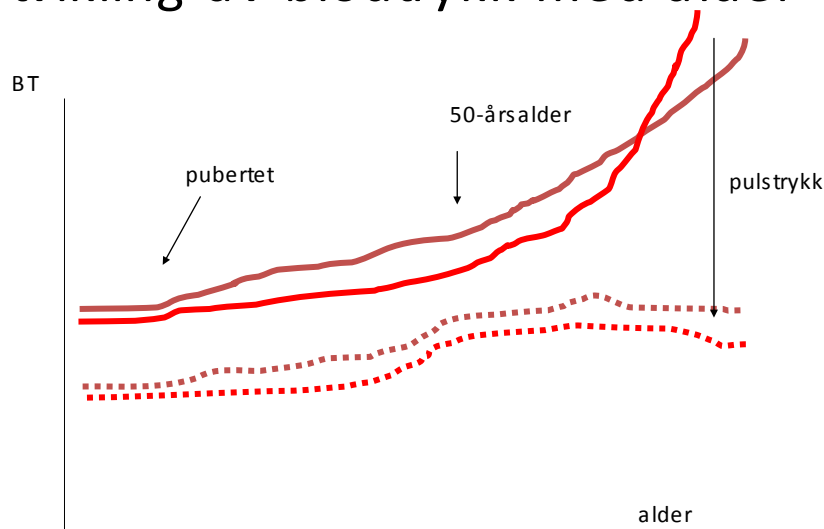
# Innledning

## Epidemiologi

Hypertensjon er en hyppig risikofaktor som i industrialiserte land har en prevalens på 25-30 prosent i den voksne populasjonen. Forekomsten øker med alderen (figur 1), og hos eldre og gamle kan opptil 60-70% være hypertensive(1). I tillegg til å medføre økt kardiovaskulær og renal sykkelighet, er hypertensjon hoved- eller medvirkende årsak til en betydelig andel av den totale dødeligheten. Risikoen for hypertensjonsrelatert sykdom eller død stiger med stigende blodtrykksverdier (figur 2). En rekke andre sykdommer og risikofaktorer er også med på å bestemme den totale risikoen for kardiovaskulær sykkelighet og død.

Figur 1. Utvikling av blodtrykk med alder.

## Utvikling av blodtrykk med alder



## Definisjon av hypertensjon

Blodtrykk er en kontinuerlig variabel, og grensene som er valgt for å klassifisere høyt blodtrykk er et tilfeldig valg. I motsetning til tidligere hvor man så ensidig på blodtrykksgrenser for å vurdere behandlingsindikasjon, vurderer man nå den totale risiko hvor det også tas hensyn til andre risikofaktorer. Likevel har man valgt å beholde de tidligere grenser som anført i følgende tabell fra den europeiske hypertensjonsforeningen (tabell 1).

Tabell 1. Definisjon og klassifikasjon av blodtrykksnivåer(2).

Kategori	Systolisk		Diastolisk
Optimalt	< 120	og	< 80
Normalt	120-129	og/eller	80-84
Høyt normalt	130-139	og/eller	85-89

Grad 1 hypertensjon	140-159	og/eller	90-99
Grad 2 hypertensjon	160-179	og/eller	100-109
Grad 3 hypertensjon	≥ 180	og/eller	≥ 110
Isolert systolisk hypertensjon	≥ 140	og	< 90

### Årsak til høyt blodtrykk

I rundt 95% av tilfellene kan ingen spesifikk årsak til hypertensjonen påvises. Tilstanden benevnes da essensiell hypertensjon. Dersom spesifikk etiologi kan påvises snakker man om sekundær hypertensjon. Vanlige årsaker til sekundær hypertensjon er:

- Nyresykdom
  - Parenchymatøs nyresykdom
  - Renovaskulær sykdom
- Primær hyperaldosteronisme (Conn's syndrom)
- Medisiner: P-piller, sympatikomimetica, kortikosteroider, anabole steroider, NSAIDS, COXIBer med flere
- Andre sjeldnere årsaker:
  - Cystenysykdom
  - Feokromocytom
  - Cushings syndrom
  - Hyperparatyreoidisme
  - Akromegali
  - Hyperthyreoidose
  - Metabolske defekter
  - Liddles syndrom
  - Aortakoarktasjon.
- Abnormalt eksessivt inntak av ulike fødemidler, f.eks. salt eller lakris.

### Refraktær hypertensjon

Refraktær hypertensjon (resistent hypertensjon) er definert som manglende blodtrykkskontroll (>140/90 mmHg) på tross av behandling med minst tre blodtrykkssenkende medikamenter i fulle doser – hvorav minst ett er et diuretikum. Det forutsettes at pasienten tar medisinen (etterlevelse, compliance). Årsaken til at det kan være nødvendig med flere medikamenter er at kroppen ofte svarer på en blodtrykkssenkende intervensjon ved å øke blodtrykket gjennom en annen mekanisme. Eksempelvis kan vasodilatasjon ved kalsiumblokkere kompenseres ved økt aktivitet i renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som vil medføre vasokonstriksjon og volumøkning. Konsultasjonseffekt (white coat effect) gjenspeiler et høyere trykk på legekontoret enn utenfor, og kan måles ved døgnregistrering av blodtrykket. Konsultasjonshypertensjon (white coat hypertension) er betegnelsen når blodtrykket måles for høyt på legekontoret, men er normalt utenfor legekontoret. Refraktær hypertensjon kan, som vanlig hypertensjon, deles inn i sann refraktær og white coat refraktær. Den sanne refraktære pasient viser behandlingsresistens også ved ambulatoriske blodtrykksmålinger gjort utenfor sykehus.

## Følgetilstander og komplikasjoner

Hypertensjon er nært assosiert med sykdom i det kardiovaskulære systemet, inkludert hjerne og nyrer. Jo høyere blodtrykk, jo høyere er risikoen for hypertensiv organskade. Blodtrykk i det høye normalområdet kan også gi hypertensiv organskade under gitte forutsetninger, dvs ved samtidig andre risikofaktorer, dvs høy total risiko(2) (Figur 3).

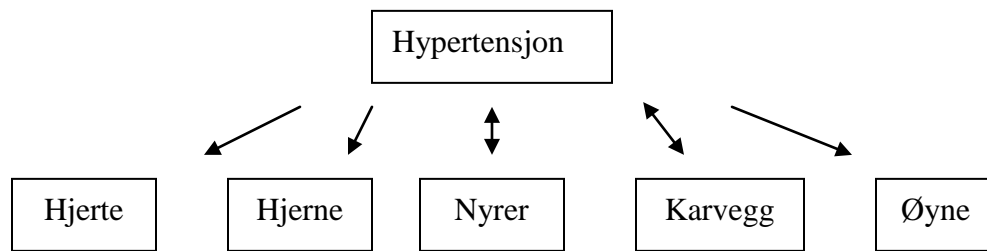
Figur 2. Inndeling av kardiovaskulær risiko basert på blodtrykk og andre risikofaktorer(2).

SBP: systolisk blodtrykk, DBP: diastolisk blodtrykk, CV: kardiovaskulær, HT: hypertensjon, OD: subklinisk organskade, MS: metabolsk syndrom.

Other risk factors, OD or disease	Blood pressure (mmHg)				
	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1–2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors MS, OD or diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

Tidligere vektla man diastolisk blodtrykk mer enn systolisk blodtrykk som risikofaktor, men store studier har vist at det er en lineær sammenheng mellom systolisk og diastolisk trykk og kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, og også tilsvarende for pulstrykk (forskjell mellom systolisk og diastolisk blodtrykk) særlig hos eldre personer(2). Som illustrert i Figur 2 er den totale kardiovaskulære risikoen også avhengig av en rekke andre faktorer, for eksempel tidligere kardiovaskulære episoder, høy alder, positiv familieanamnese, sigarettøyking, dyslipidemi, diabetes, påvirket nyrefunksjon, og usunn livsstil.

Figur 3. Viktigste målorganer for hypertensiv skade. Dobbelt pil indikerer stor grad av toveis årssakssammenheng.



### Cerebrale komplikasjoner

Slag er en vanlig årsak til dødelighet og sykkelighet hos eldre. De fleste slag (72%) opptrer etter 65 års alder, og risikoen for slag fordobles for hvert 10. år etter man er fylt 55 år(3). Rundt 85% av slagene skyldes iskemisk infarkt – de resterende skyldes i hovedsak intracerebral blødning. Hypertensjon er en viktig uavhengig risikofaktor for å utvikle slag av begge disse årsaker. MacMahon et. al. beregnet at en økning av diastolisk blodtrykk på 5 mm Hg fører til 34% økt risiko for slag, mens 10mm Hg økning i diastolisk blodtrykk fører til 57% økt risiko(4). Hypertensjon kan også gi mer gradvise cerebrale forandringer, formentlig forårsaket av multiple små infarkter (såkalte lakunære infarkter) som ikke gir symptomer hver for seg.

### Karforandringer

Hypertensjon er assosiert med uttalte forandringer på arteriesiden. Initialt sees funksjonelle forandringer som vasokonstriksjon, men dette vil kunne gi strukturelle karforandringer som opprettholder hypertensjon. Dette aksentueres når andre risikofaktorer som røyking, hyperlipidemi og diabetes er tilstede. I større arterier sees konsolidering av bindevev og hypertrofi av glatt muskulatur. Dette fører til at årene mister sin naturlige elastisitet. I mindre arterier sees hyaline avleiringer i arterieveggen med lumenavsmalning til følge. Videre bidrar hypertensjon med dannelsen av aterosklerotiske plakk som er viktige ved en rekke typer iskemisk organskade (se senere). Forandringene, som bl.a. avstiver karene, bidrar til å øke den totale perifere motstanden og kan således bidra til å forverre hypertensjonssykdommen, slik at det dannes en ond sirkel. Hypertensjon er også en patogenetisk faktor ved aortaaneurisme og aortadisseksjon.

### Hjertesykdom

Hypertensjon er en viktig faktor ved utviklingen av ulike typer hjertesykdommer. Økt arterietrykk fører til økt arbeidsbelastning på hjertet som dermed kan utvikle hypertrofi av venstre ventrikel. Hypertrofi er i seg selv forbundet med økt sykkelighet og død. Ventrikelhypertrofi disponerer ikke minst for iskemisk hjertesykdom der også de coronare karforandringene spiller en viktig rolle. Som følge av disse faktorer er også sjansen for kongestiv hjertesvikt økt. Videre er atrieflimmer ikke en uvanlig komplikasjon.

### Nyreskade

Det er velkjent at hypertensjon over tid er en viktig årsak til nyresykdom. Hypertensjonen kan i seg selv være årsak til skaden, eller den kan forverre allerede tilstedeværende nyresykdom. Hypertensjon er den viktigste enkeltfaktoren å behandle for å bremse progresjonen av kronisk nyresykdom(5). Nyreskade utløst av hypertensjon progredierer langsomt over år, og kan føre til sykdomsbildet nefrosklerose.



## Retinale forandringer

Hypertensjon medfører vaskulær skade på netthinnen som en sjelden gang kan medføre redusert syn.

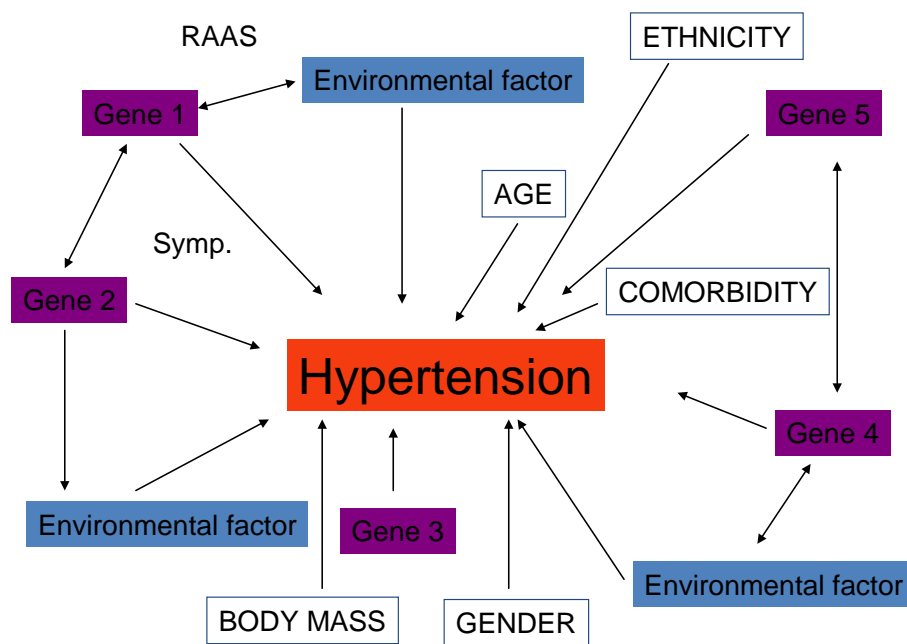
## Perifer arteriesykdom

Hypertensjon er viktig risikofaktor for aterosklerose i perifere kar.

## Etiologi, fysiologi og patofysiologi

I de fleste tilfeller kan det ikke påvises noen spesifikk underliggende årsak, derav betegnelsen essensiell hypertensjon. Både miljø og arv kan bidra til blodtrykksutviklingen (figur 4). Arvegangen er polygenetisk, og den enkelte arver en større eller mindre disposisjon for sykdommen. Kombinert med de utløsende miljømessige faktorene utvikles hypertensjon dersom den samlede påvirkning blir for stor. Det finnes imidlertid sjeldnere former for hypertensjon som skyldes mutasjon av enkeltgener, de fleste er relatert til endret saltopptak i nyretubuli.

Figur 4. Interaksjon mellom arv og miljø ved hypertensjon. RAAS: renin-angiotensin-aldosteronsystemet.



Both genetic and non-genetic factors are involved in the pathogenesis

I . Os Eur Soc Cardiol 2006

## Vaskulære funksjonelle og strukturelle forandringer i kar

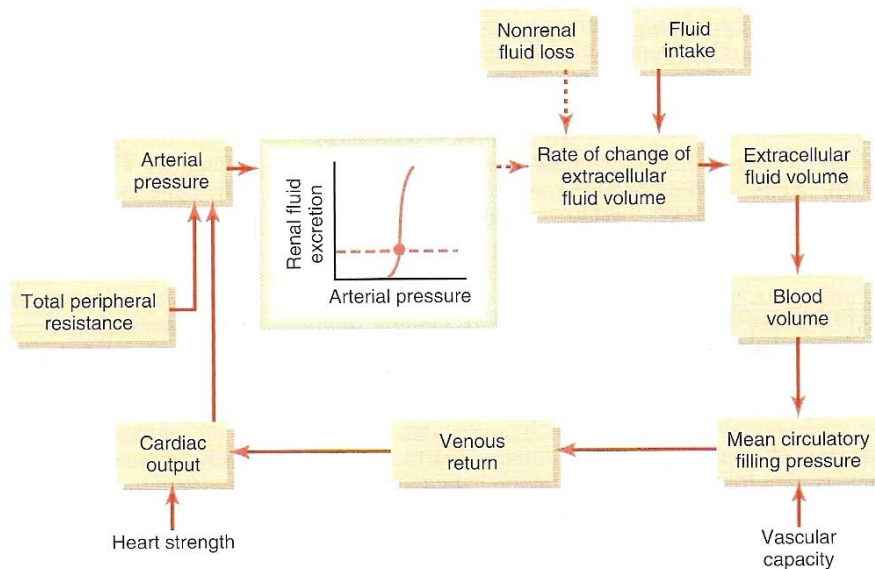
Vaskulær remodellering i motstandskar fører til redusert lumendiameter, samtidig som mindre arterioler kollaberer og svinner. Det reduserte tverrsnittsarealet øker den totale perifere vaskulære motstanden og fører således til økt middelarterietrykk. Remodellering av de store arterier medfører redusert elastisitet med økt systolisk og redusert diastolisk trykk til følge, og økt pulstrykk (differensen mellom systolisk og diastolisk blodtrykk). Økt arteriestivhet sees normalt ved aldring, og er hovedårsaken til at pulstrykket oftest øker med alderen. Tilstedeværende hypertensjon (samt andre

faktorer) øker tendensen til vaskulær remodellering og aksellererer således videre utvikling av sykdommen.

## Volum

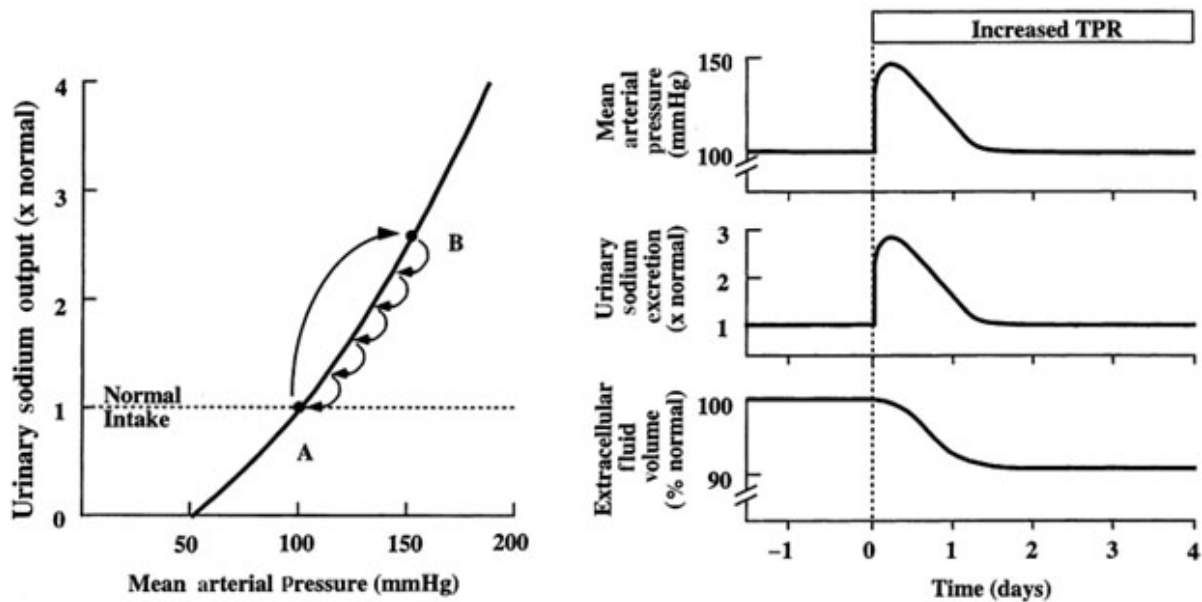
Ekstracellulærvæskens volum har stor betydning for blodtrykket. Ettersom vann og elektrolytter passerer forholdsvis fritt mellom vevnes interstitium og kapillærene, er det ved normaltilstanden lineær sammenheng mellom ekstracellulærvæskens volum og blodvolumet(6). Økt ekstracellulært væskevolum fører til økt blodvolum, som igjen fører til økt venøs tilbakestrømning til hjertet, med økt minuttvolum og arterietrykk til følge. Se figur 5.

Figur 5. Sammenheng mellom ekstracellulærvæskens volum, blodvolum og blodtrykk(6).



Blodtrykksregulering er dermed nøye forbundet med reguleringen av ekstracellulærvæskens volum og elektrolyttsammensetningen. Væske- og elektrolyttbalansen reguleres i all hovedsak av nyrene, og en rekke nevrohumorale faktorer og intrarenale mekanismer spiller inn. Det at de fleste monogenetiske former for hypertensjon skyldes defekter i salt-vannopptak i nyretubuli, bevitner nyrenes viktige plass i blodtrykksreguleringen. Natrium er det viktigste ekstracellulære kationet, og pumpes aktivt ut av cellene ved hjelp av Na-K-ATPasen. Resultatet blir at ekstracellulærvæskens volum i hovedsak reguleres av den totale mengde natrium i kroppen. Begrepet trykknatriurese (pressure natriuresis) betegner nyrenes evne til å øke natriumutskillelsen som respons på økt arterietrykk og omvendt. Trykknatriurese er en potent mekanisme til å motvirke forandringer i blodtrykket ved å øke eller redusere det ekstracellulære volum(3). Se figur 6.

Figur 6. Trykknatriurese. Sammenheng mellom middelarterietrykk og natrium- og væskeutskillelse. TPR: total perifer motstand.



Hall, J.E. 2003. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* **41**, 625-633

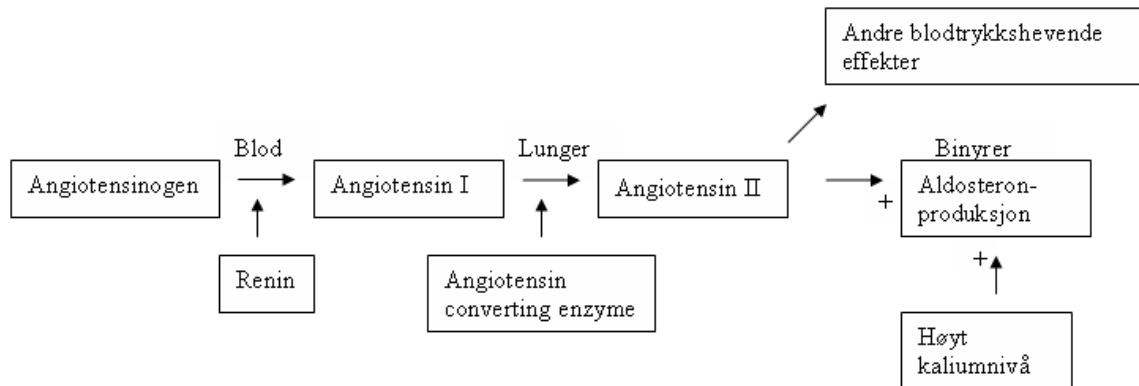
Det er flere mekanismer bak trykknatriurese. Intrarenale mekanismer er viktig (effekten kan demonstreres i isolerte nyrer uten påvirkning av sirkulerende/nervøse faktorer(6)). En intrarenal mekanisme for økt urinvolum ved økt arterietrykk er en lett økning i GFR (som riktignok er liten grunnet autoregulering). I tillegg reabsorberes en mindre andel av filtratet, blant annet grunnet økt hydrostatisk trykk i de peritubulære kapillærene og dermed ekstracellulærvæsken. Et viktig poeng er imidlertid at trykknatriuresesystemet moduleres av en rekke ekstrarenale faktorer. Særdeles viktig er renin-angiotensin-aldosteronsystemet som beskrives nedenfor. En annen faktor er atrienatriuretisk peptid (ANP), som secernerer i atriene som svar på volumbelastning, og øker utskillelsen av salt og vann i nyrene. Videre faktorer av betydning er renale prostaglandiner, endotelin og nitrogenoksid. Oksydativt stress kan også ha betydning for trykknatriurese.

Ved alle kjente former for kronisk hypertensjon er trykknatriuresemekanismen forskjøvet til et høyere setpunkt slik at nyrene ikke svarer på det høye blodtrykket ved å øke natriumutskillelsen(3). Mye tyder på at denne forandringen er en viktig faktor i hypertensjonens patogenese, snarere enn en adaptiv respons på det høye blodtrykket. Det er mye usikkerhet om hva som er spesifikke årsaker til økt setpoint, spesielt ved essensiell hypertensjon hos mennesker(3). Noen mulige faktorer er renal vasokonstriksjon og økt tubulær reabsorpsjon. Ved sekundær hypertensjon kan mekanismen hemmes av ytre faktorer som eksempelvis økt nivå av angiotensin II og aldosteron.

### Renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Renin-angiotensin-aldosteronsystemet er en meget viktig faktor i væske- og elektrolyttreguleringen og i regulering av perifer vaskulær motstand. Det følgende er hovedlinjene i en mer kompleks helhet.

Figur7. Enkel oversikt over renin-angiotensin-aldosteronsystemet.



Renin er et enzym som syntetiseres i og frigjøres til blodet fra de såkalte juxtaglomerulære celler. De juxtaglomerulære cellene er modifiserte glatte muskelceller i veggene av de afferente arteriolene i nyrenes glomeruli. Når renin kommer ut i blodet, spalter det plasmaproteinet angiotensinogen under dannelsen av angiotensin I. I lungene spaltes angiotensin I til angiotensin II av angiotensin converting enzyme (ACE). Angiotensin II har diverse blodtrykkshevende effekter. Umiddelbart indukeres vasokonstriksjon i kroppens motstandskar med økt perifer motstand og økt arterielt blodtrykk til følge. Den andre hovedfunksjonen av angiotensin II er å øke reabsorpsjonen av salt og vann i nyrene, for således å øke det ekstracellulære volumet med økt blodtrykk til følge. Angiotensin II har direkte salt- og vannreternerende effekt på nyrene, men viktig er angiotensin II's evne til å stimulere binyrebarkens produksjon av aldosteron.

Aldosteron er et mineralkortikoid og syntetiseres fra kolesterol. Aldosteronutskillelsen stimuleres også av økte kaliumnivåer. Aldosteron virker på diverse celletyper, men effekten på nyretubuli er best studert og særdeles viktig. Effekten medieres av hovedcellene i de distale tubuli og samlerør. Her bevirker aldosteron en økning i antallet luminale natriumkanaler, samt antallet basolaterale Na-K-ATPaser. Slik pumpes flere natriumioner fra nyretubuli til ekstracellulærvæsken. Kloridioner følger etter pga. den elektrokjemiske gradienten. Vann reabsorberes tilsvarende grunnet osmotisk trykkforskjell. ADH nivået må være tilstrekkelig høyt, slik at luminale aquaporiner som vannet kan strømme i gjennom er til stede. Mens natrium pumpes fra tubuluslumen til ekstracellulærvæsken, pumpes kalium den andre veien. Aldosteron øker således utskillelsen av kalium. Aldosteron virker hovedsakelig på målcellen ved forandring av gentranskripsjon. Imidlertid er det holdepunkter for at aldosteron har raskere virkende nongenomiske effekter på cellene(6). Disse kan være medvirkende til organskade ved hyperaldosteronisme. Aldosteron har også salt- og vannreternerende funksjon som beskrevet over i colon, spyttkjertler og svettekjertler, og vil likeledes her bidra til å øke blodtrykket(3). Det er også påvist mineralkortikoidreseptorer i nonepiteliale vev, eksempelvis hjerte, hjerne og blodårer(3).

### Patogenese ved primær hyperaldosteronisme

Ved hypertensjon ses oftest en økt aktivisering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet med økte nivåer av renin, angiotensin og aldosteron og forhøyet blodtrykk til følge (sekundær hyperaldosteronisme). Hvis det derimot foreligger autonomt økt produksjon av aldosteron i binyrene, oftest pga. hyperplasi/tumor, er det snakk om primær hyperaldosteronisme. Ved primær hyperaldosteronisme vil renin- og angiotensinnivåene være suppressert som resultat av negativ feedback.

Det finnes mange typer primær hyperaldosteronisme. Nær alle tilstandene skyldes økt produksjon av aldosteron i binyrebarken(7). I tillegg finnes meget sjeldne arvelige

tilstander som medfører lignende forandringer. Den vanligste formen for primær hyperaldosteronisme er idiopatisk hyperaldosteronisme (IHA), som oftest skyldes bilateral idiopatisk hyperplasi (BAH)(8). IHA utgjør 60%(7). Nest vanligst er det unilaterale aldosteronproduserende adenomet (APA). APA utgjør omlag 35%(7). I tillegg finnes en rekke sjeldnere årsaker(7;8).

### **Diagnostiske metoder**

Diagnostikk ved hypertensjon har tre hovedformål:

1. Fastslå blodtrykknivå.
2. Identifisere mulige underliggende årsaker (sekundær hypertensjon).
3. Vurdere den totale kardiovaskulære risikoprofilen med hensyn på andre risikofaktorer og tilstedeværende sykdommer.

### **Kontorblodtrykk**

Blodtrykket varierer fra dag til dag og over lengre perioder, samt med stressnivået. Det er derfor viktig med gjentatte målinger over tid. Tiden mellom hver måling bør vurderes i forhold til blodtrykkets alvorlighetsgrad; høye trykk bør sjekkes etter kort tid, mens ved lave trykk kan man vente lenger(2). Kontorblodtrykk kan måles non-invasivt med for eksempel et kvikksølv-sfygmomanometer og stetoskop, eller med semi-automatiske oscillometriske eller auskultatoriske apparater. Følgende skal tas hensyn til ved målingen(2):

- Pasienten skal ha sittet rolig i flere minutter, og ikke ha røkt på forhånd.
- Minst to målinger skal utføres med flere minutters mellomrom.
- Mansjettstørrelsen skal passe pasientens arm. Under målingen skal mansjetten være på samme høydenivå som pasientens hjerte.
- Fase I og V Korotkoff lyder brukes til å identifisere systolisk og diastolisk blodtrykk.
- Ved første besøk måles blodtrykk i begge armer, og høyeste verdi brukes.
- Mål hjerterefrekvens ved palpasjon med pasienten i sittende stilling etter siste måling.
- Hos eldre og diabetikere, samt ved mistanke om postural hypotensjon, måles i tillegg blodtrykk etter ett og 5 minutter i stående stilling.

### **Ambulatoriske blodtrykksmålinger**

Dersom kontorblodtrykket er vedvarende forhøyet bør pasienten ha tilbud om 24 timers ambulatorisk blodtrykksmåling, dette for å undersøke om pasienten er hypertensiv til daglig eller om blodtrykket bare er høyt på legekontoret (konsultasjontypertensjon). Det er vist at ambulatorisk blodtrykk korrelerer bedre med hypertensiv organskade enn måling gjort på legekontoret(2; 9; 10). Det er videre vist at nattlig blodtrykk har større prognostisk verdi enn daglig blodtrykk(2). Studier har også vist at pasienter med liten nattlig reduksjon i blodtrykket (non-dippere) har økt risiko for organskade og dårligere utfall(2).

Ved bruk av ambulatorisk blodtrykksmåling bør følgende tas hensyn til(2):

- Apparatet bør være validert etter standardiserte internasjonale protokoller.
- Det skal brukes mansjett med riktig størrelse, og første måling skal sammenlignes med måling foretatt med vanlig sfygmomanometer eller lignende.
- De automatiske målingene bør ikke foretas med mer enn 30 minutters mellomrom, og de fleste av døgnet timer bør være representert.
- Pasienten instrueres i å opprettholde normal daglig aktivitet og holde armen stille ved målinger.
- Pasienten rapporterer søvnmonster samt uvanlige hendelser i måleperioden.

Dersom antall godkjente målinger er under 70% av forventet antall (ca. 20 på dagtid, 6-7 om natten), utføres ny døgnmåling. Det er viktig å merke seg at terskelverdier for hypertensjon er lavere ved ambulatoriske målinger, se tabell 2.

Tabell 2. Kriterier for hypertensjon ved ulike målemetoder(2).

	Systolisk blodtrykk	Diastolisk blodtrykk
Legekontor	140	<b>90</b>
24 timer	125-130	<b>80</b>
Dag	130-135	<b>85</b>
Natt	120	<b>70</b>
<b>Hjemme</b>	<b>130-135</b>	<b>85</b>

24 timers ambulatorisk måling bør vurderes spesielt i følgende tilfeller(2):

- stor variabilitet i kontormålingene
- høyt kontorblodtrykk hos pasienter med ellers lav kardiovaskulær risiko
- mistanke om behandlingsresistens
- misforhold mellom kontorblodtrykk og hjemmeblodtrykk
- økt kontorblodtrykk hos gravide ved mistanke om preeklampsi

24 timers blodtrykksmåling egner seg ikke ved utredning av mulig ortostatisk hypotensjon.

Tabell 3: Rutinemessige laboratorieundersøkelser ved hypertensjon(2).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fastende plasma glukose</li> <li>• Serum total kolesterol</li> <li>• Serum LDL-kolesterol</li> <li>• Serum HDLkolesterol</li> <li>• Fastende serum triglyserider</li> <li>• Serum kalium</li> <li>• Serum urinsyre</li> <li>• Serum kreatinin / estimert GFR</li> <li>• Hemoglobin</li> <li>• Urinundersøkelse ved stix (inkludert mikroalbuminuri) og mikroskopi</li> <li>• EKG</li> </ul> <p>I tillegg finnes ytterligere muligheter dersom indisert.</p>
--

Diagnose ved primær hyperaldosteronisme.

Prevalensen av primær hyperaldosteronisme blant uselekterte hypertensive varierer i ulike materialer. Ifølge ESH(2) mellom 1-11%, 5–13%(7) og 1,4–32%(8). Ifølge Young(7) er det grunn til å mistenke og teste for primær hyperaldosteronisme ved følgende tilstander:

1. Hypertensjon og hypokalemi
2. Tidlig start av hypertensjon (under 20 år)
3. Alvorlig hypertensjon (> 160 mm Hg systolisk eller > 100 mm Hg diastolisk).
4. Adrenalt incidentalom og hypertensjon
5. Resistent hypertensjon

Rossi(8) tilfører to punkter:

6. Tegn på organskade, spesielt dersom skaden ikke står i forhold til blodtryksnivåene.

7. Metabolsk syndrom (omdiskutert)

Hypokalemi ved hypertensjon bør gi mistanke om sekundær hypertensjon med hyperaldosteronisme(7). De fleste har imidlertid kaliumverdier i normalområdet(2; 7), dog oftest lavnormalt.

Diagnostisering av primær hyperaldosteronisme omfatter tre hovedpunkter: Screening, konfirmasjonstesting og subtypeklassifikasjon(7).

### **Screening**

Ved primær hyperaldosteronisme vil de høye aldosteronnivåene supprimere reninsekresjonen. Ratioen mellom aldosteronkonsentrasjonen og reninaktiviteten i plasma (aldosteron–renin ratio, ARR) er således en velegnet screeningtest med høy sensitivitet og spesifisitet(2; 7; 8). De to prøvene tas samtidig, helst om morgenen. Ettersom høye kaliumnivåer i seg selv stimulerer aldosteronproduksjonen, skal kaliumnivået være normalisert på forhånd(7; 8). Høy ARR taler for primær hyperaldosteronisme. Ifølge Rossi(8) bør det enkelte laboratoriet definere utslagsgivende verdier for ratioen basert på saltinntak i lokalbefolkningen og typen analysemetoder brukt for å måle aldosteronkonsentrasjonen og reninaktivitet. I tillegg til høy ARR skal plasma aldosteronkonsentrasjonen være større enn 15 ng/dl. Dette fordi noen pasienter vil kunne ha redusert reninaktivitet uten overproduksjon av aldosteron, eksempelvis eldre og svarte(2; 8). Ved nåværende analysemetoder blir måling av reninaktivitet unøyaktig ved lave verdier, derfor settes foreløpig 0,2 ng/ml/h som minste verdi(8). De senere år har det også blitt mulig direkte å måle reninkonsentrasjonen i plasma med monoklonale antistoffer, hvilket er mer praktisk(7). Det er imidlertid fortsatt usikkerheter knyttet til bruken av reninkonsentrasjon, og derfor anbefales foreløpig bruk av reninaktiviteten(7; 8).

Det er noe uenighet om hvorvidt antihypertensive medisiner kan tas forut for måling av ARR. Rossi(8) hevder både betablokkere, diuretika, mineralkortikoidreseptorantagonister, amilorid, angiotensin converting enzyme-hemmere og angiotensin II antagonister bør seponeres på forhånd. Seponering av alle disse medikamenter er ideelt for diagnostikken, men lar seg ofte ikke gjennomføre pga. derav manglende blodtrykkskontroll. Young(7) mener derimot at mineralkortikoidreseptorantagonister og amilorid er de eneste typer medikamenter som må seponeres forut.

### **Konfirmasjonstesting**

Konfirmasjonstesting har som formål å luke ut de falske positive ved screening. Alle konfirmasjonstestene tar sikte på å demonstrere usupprimerbar (autonom) aldosteronsekresjon. Det eksisterer minst fire mulige tester(8): Oral saltbelastning, intravenøs saltinfusjon, fludrokortison med saltbelastning og kaptopril–test.

### **Subtypebestemmelse**

Når diagnosen primær hyperaldosteronisme er fastslått, gjøres subtypebestemmelsestest. Dette er viktig ettersom de unilaterale årsakene til sykdommen kan kureres eller bedres betraktelig ved kirurgi, mens de bilaterale behandles medikamentelt. Gullstandard for å skille unilateral fra bilateral sykdom er kateterisering og prøvetaking fra binyrevenene (adrenal venous sampling, AVS). Et alternativ til AVS for demonstrering av lateralisert aldosteronsekresjon er adrenokortikal scintigrafi med radiomerket kolesterolanalog(8). Teknikken er mindre

sensitiv en AVS. CT av adenomet er også brukt i diagnostikken, men er forbundet med visse usikkerheter(8). I følge ESH(2) tyder rapporter på at dersom det gjøres CT uten AVS, vil 25% av pasientene gjennomgå unødvendig adenalektomi. I tillegg til de nevnte undersøkelsesmetoder bør man tenke på andre sjeldnere årsaker til sykdomsbildet. Både konfirmasjonstesting og AVS bør gjøres ved normaliserte kaliumnivåer.

## **Behandling av hypertensjon**

### **Ikke-medikamentell behandling**

Det bør oppfordres til livsstilsendringer hos alle pasienter med hypertensjon, samt pasienter i høynormalområdet og pasienter med andre risikofaktorer. Viktige livsstilsforandringer er(2):

- Røykeslutt
- Vektreduksjon ved overvekt/vektstabilisering
- Reduksjon av eksessivt alkoholinntak
- Fysisk aktivitet
- Reduksjon av saltinntak
- Økt inntak av frukt og grønnsaker og redusert inntak av totalt fett og mettet fett.

Etterlevelsen kan være dårlig ved livsstilsforandringer, og det er viktig å følge opp pasientene nøye.

### **Medikamentell behandling ved hypertensjon**

ESH oppgir 5 hovedklasser antihypertensive medikamenter(2):

Tiaziddiuretika, ACE-inhibitorer, angiotensinreseptorantagonister, kalsiumantagonister og betablokkere. Det finnes i tillegg mange andre blodtrykkssenkende medikamentklasser, eksempelvis alfa-antagonister, andre diuretika, aldosteronantagonister og direkte vasodilatorer. Mindre brukt er sympatikushemmere, eksempelvis alfa-2-agonister og imidazolinreseptoragonister. Ved behandling av hypertensjon er det ofte nødvendig med flere medikamenter samtidig. Medikamentvalg baseres på pasientens tilstedeværende sykdommer, risikofaktorer, bivirkninger samt kost- nytteverdi.

Figur 8. Den Europeiske Hypertensjonsforeningens algoritmetabell for behandling av hypertensjon ved ulike grader og risikofaktorer(2). SBP: systolisk blodtrykk, DBP: diastolisk blodtrykk, OD: subklinisk organskade, MS: metabolsk syndrom, BP: blood pressure, HT: hypertensjon, CV: kardiovaskulær.



Blood pressure (mmHg)					
Other risk factors, OD or disease	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other risk factors	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + immediate drug treatment
1–2 risk factors	Lifestyle changes	Lifestyle changes	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + immediate drug treatment
≥ 3 risk factors, MS or OD	Lifestyle changes	Lifestyle changes and consider drug treatment	Lifestyle changes + drug treatment	Lifestyle changes + drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment
Diabetes	Lifestyle changes	Lifestyle changes + drug treatment	Lifestyle changes + drug treatment	Lifestyle changes + drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment
Established CV or renal disease	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment	Lifestyle changes + immediate drug treatment

Ved sekundær hypertensjon kan målrettet behandling mot den underliggende årsaken være aktuelt. Ved primær hyperaldosteronisme er aldosteronantagonisme hjørnesteinen i behandlingen(2). Aldosteronreseptorantagonisten spironolakton har vært standard behandling i 30 år(7). I senere tid har den nyere, mer selektive eplerenon kommet på markedet, med mindre bivirkninger, men også noe svakere effekt ved anbefalte doser(2). Amilorid, som blokkerer de luminale natriumkanalene i nyretubuli og dermed aldosterons effekt, er et annet alternativ.

Lateraliserende overproduksjon av aldosteron behandles med kirurgi.

## Målsetting for oppgaven

### Hypotese:

Det er mindre nattlig blodtrykksfall hos pasienter med refraktær hypertensjon.

### Målsettinger:

- Gi en innføring i hypertensjon med spesielt fokus på primær hyperaldosteronisme.

- Karakterisere 24 timers blodtrykksprofil for en gruppe pasienter med refraktær hypertensjon med vekt på nattlig blodtrykksfall.

## Metoder

### Pasienter

Jeg har fått anledning til å gå inn i deler av materialet på resistent hypertensjon utført av Iver Eide og medarbeidere(11).

I august 2000 og 2001 ble allmenpraktikere og indremedisinere i Oslo oppfordret skriftlig til å henvise alle pasienter med behandlingsresistent hypertensjon til hypertensjonsklinikken ved Ullevåll Universitetssykehus. Totalt 90 pasienter ble henvist og fulgt opp poliklinisk. De fleste var i jobb, 25 var pensjonert. Klinisk undersøkelse var stort sett normal. Alle hadde stått på kraftig antihypertensiv medikasjon med minst 3 medikamenter inkludert ett diuretikum i  $2,7 \pm 4,0$  år (spenn 1,2 måneder – 10 år), se videre tabell 4.

Tabell 4. Andel av pasientene som brukte ulike medikamenter(11).

Diuretika	90 (100%)
To diuretika	12 (13%)
Betablokker	69 (77%)
AT1-blokker	63 (70%)
Kalsiumkanalblokker	46 (51%)
Angiotensin-converting enzyme (ACE) hemmer	27 (30%)
Alfablokker	21 (23%)
Tre ulike preparater	35 (39%)
Fire ulike preparater	37 (41%)
Fem ulike preparater	11 (12%)
Seks ulike preparater	3 (3%)
Møtte ikke opp	4 (4%)

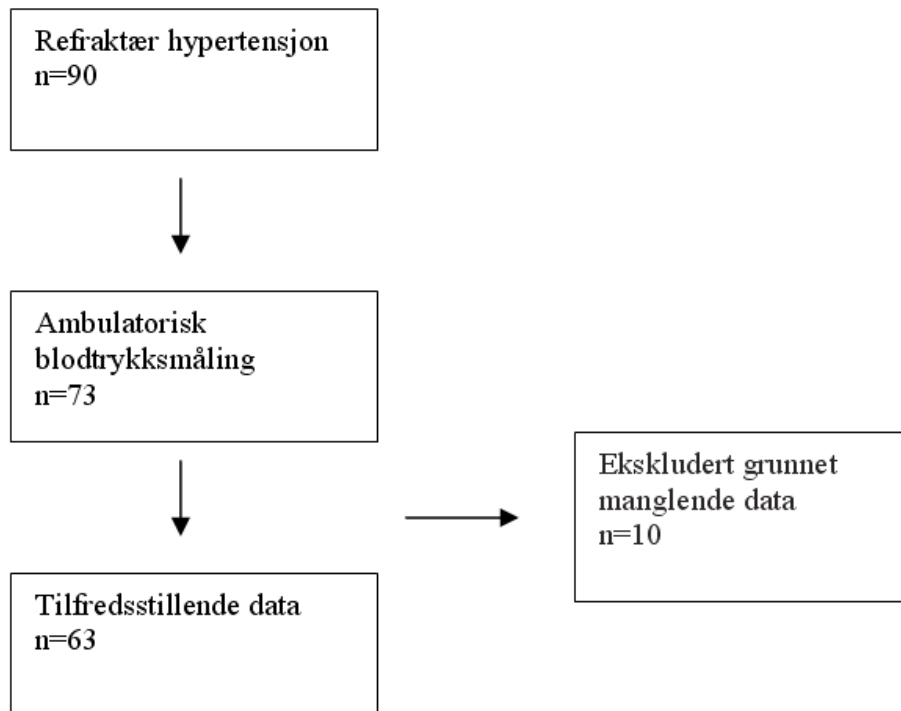
Tabell 5. Pasientkarakteristika ved start(11).

Antall pasienter	90
Alder	58 ± 12 years (31–81)
Kvinner	32 [35%]
Blodtrykk målt hos henv. lege (mmHg)	180 ± 22 (145–244)/105 ± 11 (65–137)
Varighet kjent hypertensjon	13.6 ± 11.3 år (0.5–53)
Varighet resistent hypertensjon	2.7 ± 4.0 år (1.2 mnd–10 år)
Vekt	89.5 ± 16 kg (53–134)
BMI	29.8 ± 4.2 (20.7–38.3)
Hemoglobin	14.2 ± 1.6 g/dl (9.8–17.9)
Natrium	139 ± 2.4 mmol/l (130–144)
Kalium	3.9 ± 0.4 mmol/l (2.5–4.7)
Kalsium	2.35 ± 0.22 mmol/l (2.40–2.65)
Kreatininclearance	108 ± 34 ml/min (51–189)
Kolesterol	5.4 ± 1.0 mmol/l (3.2–8.4)
HDL	1.3 ± 0.4 mmol/l (0.65–2.62)
Retinopati K.-W. grad II	19 [21%]
Retinopati K.-W. grad III	5 [6%]
Mikro- eller makroalbuminuri	28 [31%]
Sylindere i urin	14 [16%]
Redusert kreatininclearance	9 [10%]
Venstre ventrikelhypertrofi (EKG* og/eller røntgen thorax)	46 [51%]
Koronar hjertesykdom	14 [16%]
Perifer arteriosklerose	4 [5%]
Cerebrovaskulær hendelse	5 [6%]
*Sokolov-Lyon	

Pasientenes kontorblodtrykk målt av henvisende lege var 180 ± 22/105 ± 11 (spenn 145–244/65–137) mmHg. Målt ved hypertensjonsklinikken var blodtrykket 193 ± 28/105 ± 16 (132–255/60–201) mmHg. I tillegg fikk 73 pasienter utført 24 timers ambulatorisk blodtrykksmåling. Dagtrykk var 156 ± 22/97 ± 13 (111–218/68–140) mmHg, nattrykk var 142 ± 22/86 ± 14 (97–211/57–114) mmHg. De 17 pasientene som ikke fikk utført ambulatorisk måling inkluderte 4 med adrenale adenomer, 2 med nyrearteriestenose, 1 med multiple carotisstenoser, 3 som ikke møtte opp, 2 normotensive, 4 som nektet eller ikke klarte å gjennomføre 24 timers ambulatorisk blodtrykksmåling og 1 som gikk på amilorid/hydroklortiazid. Av de 73 pasientene hadde vi tilfredsstillende data fra 63 med hensyn på ambulatoriske blodtrykksmålinger.

Av de 90 pasientene hadde 60 lave reninnivåer. Av disse hadde 45 plasma reninaktivitet under deteksjonsgrensen på 0,2 nanomol/l pr. time, 8 hadde 0,3 og 7 hadde 0,4. 38 av lavreninpasientene ble så innrullert for en prospektiv studie med Moduretic Mite (kombinasjonspreparat med amilorid 2,5 mg og hydroklortiazid 25mg).

Figur 9. Oversikt over pasientgruppen.



### **Ambulatoriske blodtrykksmålinger**

De ambulatoriske blodtrykksmålingene ble utført som beskrevet av Stenehjem(12). Apparatet var av typen Tycos Quiet Track. Måleren ble plassert på den nondominante arm, og målingene ble utført på en vanlig arbeidsdag. Apparatet ble påført om morgenen av en sykepleier ved hypertensjonsklinikken. Mellom kl. 07.00 og 22.00 ble blodtrykket registrert med 20 minutters intervaller. Mellom 22.00 og 07.00 ble målinger gjort hvert 30.minutt.

Pasientene ble bedt om å opprettholde normalt aktivitetsnivå, men holde armen stille ved hver måling. De fikk videre beskjed om å rapportere uvanlige hendelser og aktiviteter i måleperioden og om søvnen ble betydelig påvirket av målingene.

### **Dippemønster**

Blodtrykket faller normalt om natten. Det ble regnet ut den prosentvise nedgang i gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk om natten i forhold til de gjennomsnittlige dagverdiene. Den prosentvise nedgangen kalles dip, og skal normalt være over 10% hos friske personer både for systolisk og diastolisk trykk. Pasientene ble delt inn i tre grupper avhengig av om den nattlige systoliske dipen var over eller under 10% (dippere og nondippere) eller invertert (inverterte dippere).

### **Statistikk**

Data er oppgitt som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik (laveste-høyeste verdi). Nattlig dip er oppgitt i %. For sammenligning av grupper er brukt variansanalyse (ANOVA). Statistikk er utført med SPSS Statistical Package versjon 14.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). To-sidig test ble brukt, og  $p < 0,05$  ble vurdert som statistisk signifikant.

## **Resultater**

Fra de 73 pasientene som fikk utført ambulatorisk blodtrykksmåling ved start, hadde vi gyldige data fra 63. De aller fleste av disse hadde lave reninnivåer. 17 hadde primær aldosteronisme med aldosteronekskresjon i urin på  $68 \pm 14$  nmol/24t (50 - 100 nmol/24t). Av disse hadde 4 høyt serumaldosteron, 13 hadde normalverdi. I tillegg hadde 3 pasienter primær aldosteronisme med serum aldosteron på 476, 537 og 700 pmol/l.

Parametre målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling er gjengitt i tabell 6.

Tabell 6. Parametre målt ved ambulatorisk blodtrykksmåling. Data angitt som gjennomsnitt (standardavvik). ID: inverterte dippere, ND: nondippere, D: dippere. SBP: systolisk blodtrykk, DBP: diastolisk blodtrykk, HR: hjerterefrekvens, MAP: middelarterietrykk, PP: pulstrykk, mmHg: millimeter kvikksølv. ns: ikke statistisk signifikant, bpm: slag per minutt.

	ID n=9	ND n=33	D* n=21	ID+ND N=42	Totalt N=63	P-verdi **	P-verdi ***
Kvinne (%)	22,2%	36,3%	23,8%	33,3%	30,1%	ns	ns
Alder (år)	55,3 (15)	57,1(12)	56,7(10)	56,7 (13)	56,7(11)	ns	ns
SBP døgnet (mmHg)	147 (24)	151 (23)	148 (22)	150 (23)	150 (23)	ns	ns
SBP dag (mmHg)	144 (21)	154 (23)	155 (22)	152 (23)	153 (23)	ns	ns
SBP natt (mmHg)	154 (33)	146 (23)	133 (20)	148 (25)	143 (24)	0,043	0,011
DBP døgnet (mmHg)	86 (8)	92 (11)	90 (12)	90 (11)	90 (12)	ns	ns
DBP dag (mmHg)	85 (9)	94 (11)	95 (12)	92 (11)	93 (13)	0,045	ns
DBP natt (mmHg)	88 (13)	87 (13)	78 (12)	87 (13)	84 (13)	0,032	0,009
HR døgnet (bpm)	71 (18)	68 (10)	70 (10)	69 (12)	70 (12)	ns	ns
HR dag (bpm)	72 (17)	69 (16)	71 (11)	69 (16)	70 (14)	ns	ns
HR natt (bpm)	70 (21)	64 (9)	65 (10)	66 (13)	65 (12)	ns	ns
MAP døgnet (mmHg)	107 (13)	117 (25)	111 (15)	115 (23)	113 (21)	ns	ns
MAP dag (mmHg)	105 (9)	116 (15)	117 (15)	114 (15)	115 (15)	ns	ns
MAP natt (mmHg)	111 (19)	109 (17)	97 (14)	109 (17)	105 (17)	0,027	0,005
PP døgnet (mmHg)	61 (20)	60 (15)	58 (13)	60 (16)	59 (15)	ns	ns
PP dag (mmHg)	59 (19)	60 (16)	60 (14)	60 (16)	60 (15)	ns	ns
PP natt (mmHg)	65 (23)	60 (15)	55 (12)	61 (17)	59 (16)	ns	ns
<b>Dip SBP</b>	-6,2 (10,9)	5,3 (2,9)	14,5 (2,8)	2,8 (7,3)	6,7 (?)	<0,001	<0,001

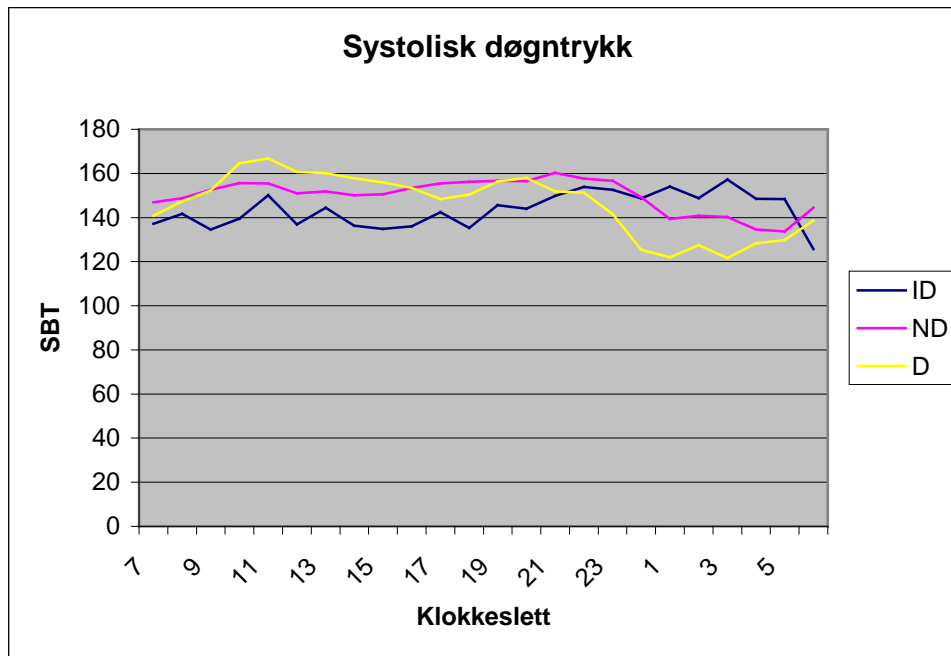
\*En av pasientene manglet registrering av kjønn i datamaterialet

\*\*Anova mellom de tre gruppene

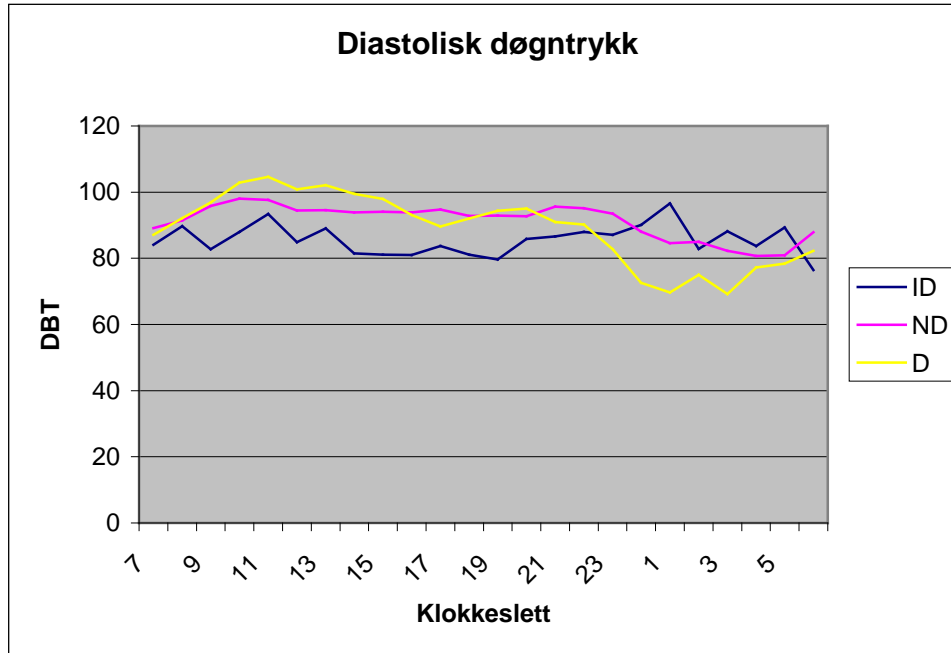
\*\*\*Anova mellom dippere for seg og nondippere + inverterte dippere sammen

Døgnprofil for de tre gruppene er oppgitt i figur 10-12.

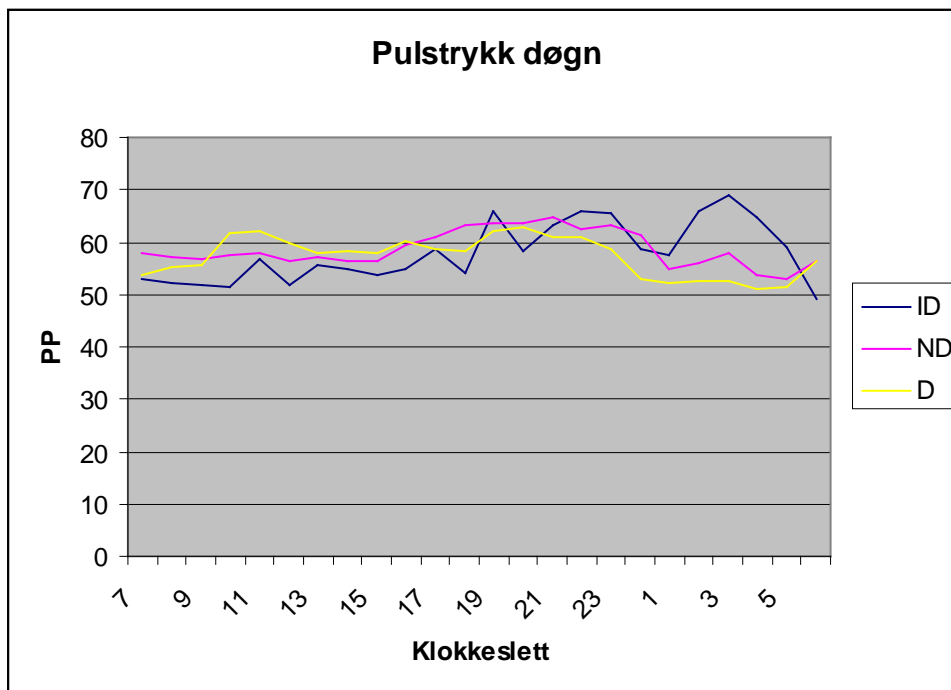
Figur 10. Systolisk blodtrykk gjennom døgnet. SBT: systolisk blodtrykk, ID: inverterte dippere, ND: nondippere, D: dippere.



Figur 11. Diastoliskystolisk blodtrykk gjennom døgnet. DBT: diastolisk blodtrykk, ID: inverterte dippere, ND: nondippere, D: dippere.



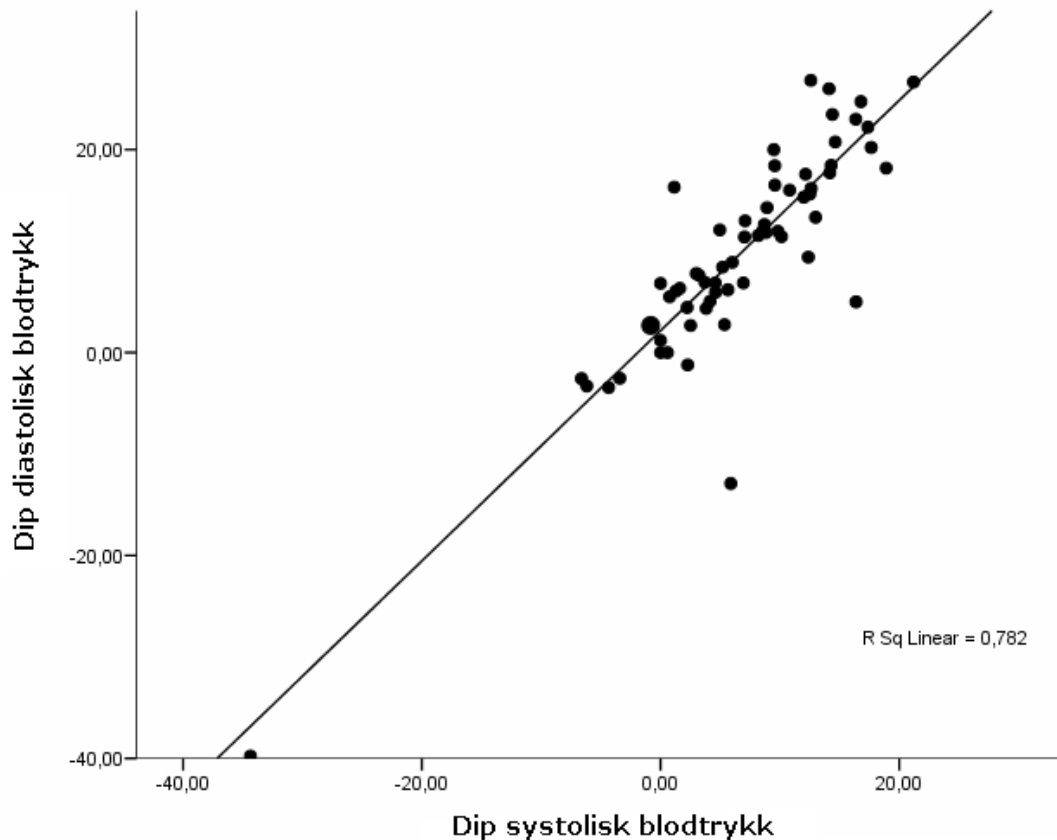
Figur 12: Pulstrykk gjennom døgnet. PP: pulstrykk, ID: inverterte dippere, ND: nondippere, D:



Gruppene er som nevnt delt inn etter fall i systolisk blodtrykk om natten sammenlignet med om dagen. Det diastoliske trykket følger en tilsvarende døgncurve som det systoliske i alle tre gruppene (figur 10 og 11). Det samme var tilfellet for middelarterietrykket og det gjennomsnittlige pulstrykket (figur 12). Størrelsen på systolisk dip var sterkt korrelert til størrelsen på diastolisk dip (Pearsonkorrelasjon 0,885 ( $P < 0,001$ ), se figur 13). Det var signifikante forskjeller mellom gruppene for

følgende parametre: Systolisk blodtrykk natt ( $p=0,043$ ), diastolisk blodtrykk dag ( $p=0,045$ ), diastolisk blodtrykk natt ( $p=0,032$ ), og middelarterietrykk natt ( $p=0,027$ ), se tabell 6. For middelarterietrykk dag var forskjellen mellom gruppene nær statistisk signifikant ( $p=0,09$ ). Dipperne hadde det laveste nattlige pulstrykket og de inverterte dipperne hadde det høyeste, men dette var ikke statistisk signifikant. Det var ingen forskjeller mellom de tre gruppene med hensyn til alder, kjønn eller hjerterefrekvens.

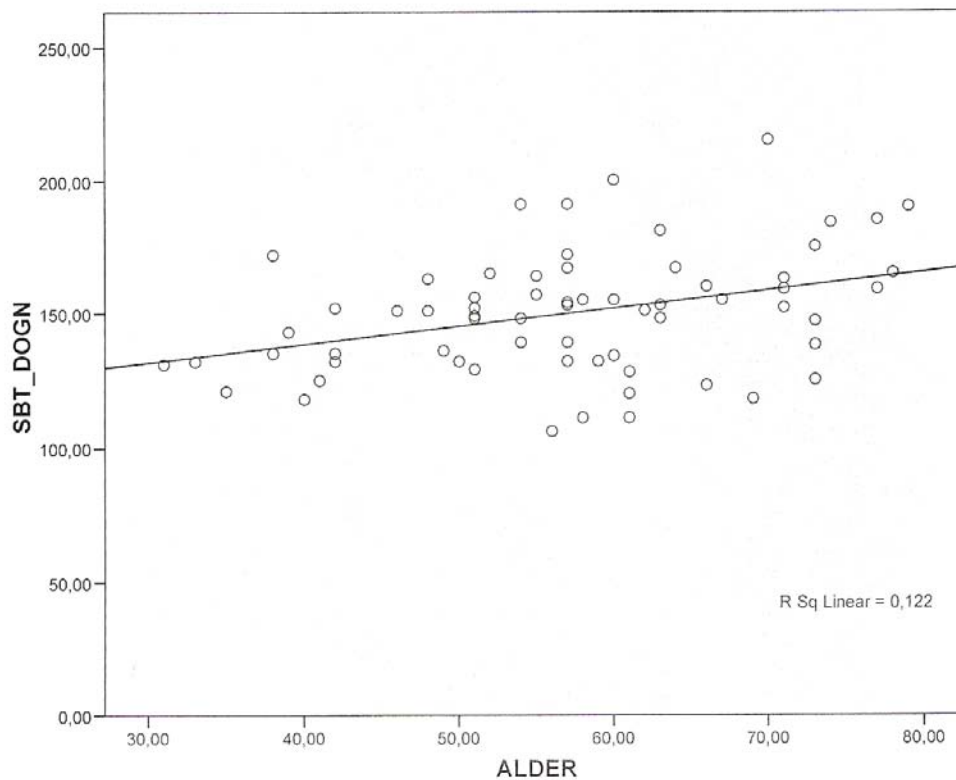
Figur 13. Korrelasjon mellom systolisk og diastolisk dip. R Sq Linear:  $R^2$  for lineær korrelasjon.



Gjennomsnittlig 24 timers blodtrykk var assosiert med økende alder ( $r^2 = 0.122$ , se figur 14), men det var ingen signifikant forskjell i alder mellom de tre gruppene. Således støtter ikke denne undersøkelsen en hypotese om at nattlig dipping reduseres med alderen.



Figur 14. Sammenheng mellom alder og 24 timers blodtrykk. SBT\_DOGN: gjennomsnittlig 24 timers blodtrykksverdi.



## Diskusjon

Denne undersøkelsen omfattet 63 pasienter med resistent hypertensjon, hvorav mesteparten hadde lave reninnivåer. De fleste hadde vært hypertensive i lang tid.

Tilsammen ble 42 pasienter (67%) klassifisert som nondippere (inkludert de som inverterte). Til sammenligning utførte Stenehjelm og medarbeidere(13) ambulatoriske blodtrykksmålinger på 54 essensielt hypertensive, og fant en andel nondippere på 31% like etter diagnosetidspunktet, og 44% etter 5 års behandling (forskjellen mellom de to siste tallene var imidlertid ikke statistisk signifikant). Dette kunne tyde på at behandlingsresistens og/eller lavreninstatus er assosiert med lavere nattlig dip, men kan imidlertid også være tegn på at det nattlige blodtrykksfallet hos hypertensive reduseres med tiden. Cuspidi og medarbeidere(14) fant en signifikant høyere andel av nondippere blant pasienter med refraktær hypertensjon (riktignok resistens målt ved kontorblodtrykk) i forhold til pasienter med adekvat blodtrykkskontroll, noe som styrker resistens som årsak til redusert dipping.

Redusert nattlig blodtrykksfall (nondipping) har vært assosiert med høyere kardiovaskulær sykkelighet (eksempelvis i hjerte, hjerne og nyrer) i flere studier(15-20). Forholdet har vært påvist også hos pasienter med refraktær hypertensjon(21). Også hos normotensive har forsøk vist økt forekomst av organskade blant pasienter med redusert nattlig dip(22). Imidlertid skal nevnes at resultatene ikke har vært entydige, flere studier har konkludert med liten eller manglende forskjell(14). Det er likevel overvekt av data som tyder på at redusert nattlig blodtrykksfall gir økt risiko for organskade. Enkelte har funnet større prognostisk verdi ved gjentatte målinger(23).

Et interessant spørsmål er om nondippende hypertensive kan reverteres til et nattlig blodtrykksfall over 10%, og om det i så fall ville bedre prognosen. Takeda og medarbeidere(24) reverserte nylig nondipping til dipping hos en gruppe medikamentelt behandlede essensielt hypertensive ved å endre administrasjon av langtidsvirkende antihypertensiva fra morgen til kveld. Det var markant reduksjon i det nattlige systoliske og diastoliske blodtrykket, mens det daglige steg i mindre (men signifikant) grad. Hermida og medarbeidere(25) påviste tilsvarende revertering til normalt dippemønster ved (tidligere ubehandlet) essensiell hypertensjon ved administrasjon av olmesartan om kvelden. Dette uten at 24 timers blodtrykk økte signifikant i forhold til kontrollene. De samme forfatterene har også fått tilsvarende resultater i tidligere studier(26).

Men det viktige spørsmålet om medikamentell revertering fra nondipping til dipping vil redusere den kardiovaskulære sykdomsrisikoen er fortsatt ikke endelig besvart(25). Den sist refererte forskningsgruppen har tidligere vist signifikant reduksjon i albuminekskresjon i urin hos essensielt hypertensive ved administrasjon av valsartan på kvelden i forhold til om morgenen(26). Denne effekten var uavhengig av 24 timers blodtryknivå, men korrelert til økt nattlig dip. MAPEC-studien (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial y Eventos Cardiovasculares)(27) er en pågående studie der rundt 3000 pasienter følges over en median på 5 år(25) for å undersøke om normalising av dippemønster ved timing av medisininntagelse reduserer den kardiovaskulære risikoen. Ifølge en av studiens forfattere har MAPEC-studien gitt holdepunkter for at det å øke natt/dag-ratioen mot en større dip reduserer den kardiovaskulære risikoen, mens det motsatte er assosiert med økt sykkelighet og dødelighet(25). Offisielle resultater vedrørende dette spørsmålet er foreløpig ikke publisert, men kan ventes å kaste lys over problemstillingen.

I vårt materiale hadde kun én pasient en ekstrem nattlig dip i systolisk og diastolisk blodtrykk på >20%. Hypertensive som dipper over 20% i det systoliske blodtrykket har også vist høyere forekomst av organskade i studier, eksempelvis i hjerne(16) og øyne. En grunn til dette er nedsatt perfusjon under diastolen pga svekket autoregulering(16). Dersom man skulle ønske å øke den nattlige dippen ved medikamentell intervensjon, må det sørges for at den ikke blir skadelig stor.

En begrensning ved studien er at gruppen bestod av ambulatorisk resistente pasienter der flertallet hadde lave reninnivåer og de fleste hadde vært hypertensive i lang tid. Om resultatene kan overføres til andre, mer uselekterte pasientgrupper er derfor tvilsomt. Videre hadde det vært av interesse å følge pasientene lenger, spesielt med tanke på registrering av organskade og resultater av eventuell intervensjon. Dette skal imidlertid gjøres i fremtiden.

## Kilder

- (1) Kjeldsen SE, Stenehjem AE, Aursnes I, Os I. The elderly. In: McInnes GT, editor. Handbook of hypertension. ISBN 978-0 444 51757-9, Amsterdam, Holland: Elsevier B.V.; 2008.
- (2) Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007 Jun;25(6):1105-87.

- (3) Battegay EJ, Lip GYH, Bakris GL. Hypertension - Principles and Practice. ISBN 0-8247-2855-6, 1 ed. Boca Raton, Florida: Taylor & Francis Group; 2005.
- (4) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990 Mar 31;335(8692):765-74.
- (5) Hartmann A, Jenssen T. Nyremedisin - en praktisk veileder. ISBN 82-05-32555-3, 1 ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2004.
- (6) Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. ISBN 0-7216-0240-1, 11 ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2006.
- (7) Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 May;66(5):607-18.
- (8) Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2008 Apr;26(4):613-21.
- (9) Mancia G, Zanchetti A, Gabiti-Rosei E, Benemio G, De CR, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997 Mar 18;95(6):1464-70.
- (10) Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, et al. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996 Jun;55:S81-S84.
- (11) Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004 Nov;22(11):2217-26.
- (12) Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004;13(4):214-24.
- (13) Stenehjem AE, Bjornerheim R, Os I. From treatment to organ damage; a 5-year follow-up study of ambulatory blood pressure in essential hypertension. Diversity between development of left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion. *Blood Press* 2007;16(2):87-94.
- (14) Cuspidi C, Michev I, Meani S, Valerio C, Bertazzoli G, Magrini F, et al. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;1:1.
- (15) Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004 Feb;22(2):273-80.

- (16) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996 Jan;27(1):130-5.
- (17) Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens* 2008 May;26(5):878-84.
- (18) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002 Nov;20(11):2183-9.
- (19) Routledge FS, Fetridge-Durdle JA, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol* 2007 Feb;23(2):132-8.
- (20) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994 Dec;24(6):793-801.
- (21) Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009 May 11;169(9):874-80.
- (22) Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003 Jun;16(6):434-8.
- (23) Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Masaidi M, et al. Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blood Press Monit* 2007 Apr;12(2):101-6.
- (24) Takeda A, Toda T, Fujii T, Matsui N. Bedtime administration of long-acting antihypertensive drugs restores normal nocturnal blood pressure fall in nondippers with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2009 May 16.
- (25) Hermida RC, Ayala DE, Chayan L, Mojon A, Fernandez JR. Administration-time-dependent effects of olmesartan on the ambulatory blood pressure of essential hypertension patients. *Chronobiol Int* 2009 Jan;26(1):61-79.
- (26) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernandez JR, Covelo M, Mojon A, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens* 2005 Oct;23(10):1913-22.
- (27) Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2007;24(4):749-75.